



**Universitat de les  
Illes Balears**

Facultat de Psicologia

**Treball de Fi de Grau**

**Eficàcia de l'estimulació transcranial per corrent directe (tDCS) en el maneig del dolor crònic en persones majors: una revisió sistemàtica.**

**Aina Terrasa Picornell**

**Grau de Psicologia**

Any acadèmic 2021-2022

Treball tutelat per Juan Lorenzo Terrasa Navarro

Departament de Psicologia

# ÍNDIX

<b>RESUM.....</b>	<b>4</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>5</b>
<b>1. INTRODUCCIÓ.....</b>	<b>6</b>
<b>2. METODOLOGIA.....</b>	<b>12</b>
<b>2.1. ESTRATÈGIA DE RECERCA.....</b>	<b>12</b>
<b>2.2. CRITERIS D'ELEGIBILITAT .....</b>	<b>12</b>
<b>2.3. EXTRACCIÓ DE DADES I AVALUACIÓ DE LA QUALITAT.....</b>	<b>13</b>
<b>2.4. SÍNTESI DE DADES .....</b>	<b>15</b>
<b>3. RESULTATS .....</b>	<b>16</b>
<b>3.1. RECERCA DE LITERATURA I CARACTERÍSTIQUES DE L'ESTUDI .....</b>	<b>16</b>
<b>3.2. TDCS, DOLOR CRÒNIC I PERSONES MAJORS.....</b>	<b>23</b>
<b>3.2.1. Principals resultats sobre la percepció del dolor.....</b>	<b>23</b>
<b>3.2.1.1. Resultats d'assajos que apliquen estimulació sobre M1.....</b>	<b>23</b>
<b>3.2.1.2. Resultats d'assajos que apliquen estimulació sobre dlPFC.....</b>	<b>25</b>
<b>3.2.1.3. Resultats d'assajos que apliquen estimulació sobre S1 .....</b>	<b>25</b>
<b>3.2.2. Resultats sobre la simptomatologia adversa associada al dolor crònic.....</b>	<b>26</b>
<b>3.3. QUALITAT DELS ESTUDIS SELECCIONATS .....</b>	<b>27</b>
<b>4. DISCUSSIÓ.....</b>	<b>28</b>
<b>4.1. ASSAJOS QUE APLIQUEN ESTIMULACIÓ SOBRE M1 .....</b>	<b>29</b>
<b>4.2. ASSAJOS QUE APLIQUEN ESTIMULACIÓ SOBRE DLPFC.....</b>	<b>30</b>
<b>4.3. ASSAJOS QUE APLIQUEN ESTIMULACIÓ SOBRE S1.....</b>	<b>31</b>
<b>4.4. SIMPTOMATOLOGIA ADVERSA ASSOCIADA AL DOLOR CRÒNIC.....</b>	<b>31</b>

<b>4.5. LIMITACIONS .....</b>	<b>32</b>
<b>4.6. PERSPECTIVES FUTURES.....</b>	<b>33</b>
<b>5. CONCLUSIONS.....</b>	<b>33</b>
<b>6. MATERIAL SUPLEMENTARI.....</b>	<b>34</b>
<b>6.1. ANNEX 1: CRITERIS PER A ESTABLIR EL NIVELL DE RISC DE BIAIX.....</b>	<b>34</b>
<b>6.2. ANNEX 2: PRISMA 2020 FOR ABSTRACTS CHECKLIST .....</b>	<b>35</b>
<b>6.3. ANNEX 2: PRISMA 2020 CHECKLIST .....</b>	<b>36</b>
<b>7. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES.....</b>	<b>39</b>

## RESUM

**Introducció:** El dolor crònic és una afecció que pateix el 50% de la població major, sol ser tractat amb fàrmacs malgrat la seva limitada eficàcia. Per això, s'ha proposat la tDCS com a alternativa de tractament, ja que ha demostrat tenir resultats positius en la reducció del dolor en persones joves. En aquest estudi s'ha realitzat una revisió sistemàtica per a examinar l'evidència que existeix sobre els efectes de la tDCS en el maneig del dolor de persones majors que pateixen dolor crònic.

**Metodologia:** La present revisió sistemàtica es va fer seguint les directrius de les guies PRISMA i Cochrane Collaborations. La recerca d'articles es va dur a terme a les bases de dades PubMed, Scopus i Web of Science fins al dia 18 d'abril de l'any 2022. En elles es van identificar 211 articles relacionats amb els termes [(“tDCS”) AND (“pain” OR “chronic pain”) AND (“age” OR “aging” OR “elderly”)], la majoria dels quals van ser descartats tenint en compte els criteris d'inclusió: estudis originals revisats per parells sobre tDCS i dolor crònic musculoesquelètic; participants adults majors de 60 anys amb dolor crònic; estudis que utilitzen tDCS sobre M1, dIPFC o S1; i articles escrits en anglès. Dels articles seleccionats es va avaluar la qualitat i es van discutir les seves principals limitacions.

**Resultats:** Dels 211 articles identificats, 14 foren seleccionats amb un total de 518 participants, majoritàriament dones amb osteoartritis de genoll, encara que també s'inclouen altres patologies. La majoria dels estudis estimularen M1, tres dIPFC i un S1, tots ells van obtenir una reducció significativa del dolor independentment de la regió estimulada i de les característiques del protocol d'estimulació. Alguns van observar que la disminució del dolor es mantenia en el temps, així com un augment en els llindars de dolor i una millora en aspectes relacionat amb la qualitat de vida.

**Discussió:** Els resultats suggereixen que la tDCS pot reduir els nivells de dolor percebut en persones majors, però aquesta conclusió es veu afectada per la reduïda investigació i per l'heterogeneïtat dels protocols d'estimulació. Per aquest motiu, és necessari dur a terme estudis més extensos sobre els efectes de la tDCS en el maneig del dolor en persones majors amb dolor crònic, de tal manera que es pugui establir un protocol d'estimulació únic i poder realitzar una comparació de resultats.

**Paraules clau:** estimulació transcranial per corrent directe, dolor crònic, envelliment, escorça motora, escorça prefrontal dorsolateral, escorça somatosensorial.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Chronic pain is a condition suffered by 50% of the elderly population. It is usually treated with drugs, despite its limited effectiveness. Therefore, tDCS has been proposed as an alternative treatment, since the method has shown to have positive results reducing pain in young people. In this study, a systematic review has been conducted to examine the evidence on the effects of tDCS in pain management of older people suffering from chronic pain.

**Methods:** This systematic review was conducted following the guidelines of the PRISMA and Cochrane Collaborations guides. The search for articles was carried out in the PubMed, Scopus and Web of Science databases until April 18th, 2022. In them, 211 articles were identified related to the terms [“(tDCS”) AND (“pain” OR “chronic pain”) AND (“age” OR “aging” OR “elderly”)], most of which were discarded based on the inclusion criteria: peer-reviewed original studies on tDCS and chronic musculoskeletal pain; adult participants over 60 years with chronic pain; studies using tDCS on M1, dlPFC

or S1; and English-written articles. Of the selected articles, the quality was evaluated and their main limitation were discussed.

**Results:** Of the 211 articles identified, 14 were selected with a total of 518 participants, mostly women with knee osteoarthritis, although other pathologies were included. Most studies stimulated M1, three dIPFC and one S1. All of them obtained a significant reduction in pain, regardless of the stimulated area and stimulation protocol. Some of them observed that the decrease in pain was maintained over time, as well as an increase in pain thresholds and an improvement in aspects related to the quality of life.

**Discussion:** Results suggest that tDCS may reduce levels of perceived pain in elderly people, but this conclusion could be biased by the reduced research and heterogeneity of the stimulation protocols. For this reason, more extensive studies on the effects on pain management in older people with chronic pain are needed, establishing a unique stimulation protocol so results can be compared.

**Keywords:** transcranial direct current stimulation, chronic pain, aging, motor cortex, dorsolateral prefrontal cortex, somatosensory cortex.

## 1. INTRODUCCIÓ

L'envelliment és un procés fisiològic que ocasiona canvis en l'organisme, produint limitacions en l'adaptabilitat amb l'entorn. Actualment, al voltant del 10% de la població mundial és major de 60 anys, proporció que es troba en augment. A causa de la transformació demogràfica que s'està produint, s'espera que l'any 2050 s'arribi al 21% de població mundial major de 60 anys, és a dir, 2000 milions de persones (Alvarado & Salazar, 2014). A Espanya, l'any 2019, hi havia al voltant de 9 milions d'habitants majors

de 65 anys, el que es tradueix en el 19,3% de la població espanyola, xifres que es preveu que es dupliquin l'any 2050 (Pérez et al., 2020).

Durant l'envelliment es donen canvis en el sistema nerviós central (SNC), per una banda, es produeixen canvis estructurals com una pèrdua de substància blanca i gris, i l'augment del volum dels ventricles. Per altra banda, es produeixen canvis funcionals en diverses xarxes cerebrals com són la xarxa sensoriomotora, la xarxa atencional dorsal, la xarxa neuronal per defecte (DMN) i la xarxa de saliència (Damoiseaux, 2017). Aquests canvis plàstics maladaptatius es traslladen a un deteriorament cognitiu acompanyat d'un declivi físic (Salthouse, 2011), on les funcions executives són les que es veuen més afectades. D'elles destaca la inhibició, que es caracteritza per la capacitat de suprimir informació irrellevant o respostes dominants (Karr et al., 2018). Aquest deteriorament de la inhibició s'explica per la pèrdua d'eficàcia dels mecanismes inhibitoris (Gazzaley & D'Esposito, 2007).

Quant al dolor crònic, és considerat el principal obstacle per a l'envelliment saludable, ja que afecta a més del 50% de persones majors (Patel et al., 2013), provocant una disminució de la qualitat de vida, així com un estil de vida més sedentari (Andrew et al., 2014). A més, pot ocasionar l'aparició de depressió, ansietat i trastorns del son com l'insomni (Mills et al., 2019). Generalment, es troba infradiagnosticat perquè es considera que forma part de l'envelliment normal (Brown et al., 2011). És un tipus de dolor que es caracteritza per una durada superior a tres mesos que perdura més enllà de la remissió de la lesió, pot ser ocasionat per afeccions que generen dolor localitzat o per condicions específiques de dolor generalitzat, no associat a la lesió del teixit afectat (Harper et al., 2016). Es tracta d'un problema mèdic freqüent, greu i global que, a llarg termini, pot causar discapacitat (Yang & Chang, 2019).

A més, el dolor, com a experiència de caràcter multidimensional, es compon per tres dimensions: la sensorial-discriminativa, encarregada de la percepció de les característiques de la sensació dolorosa en termes de localització, durada, qualitat i intensitat; l'afectiva-motivacional, encarregada de valorar la desagradabilitat de la sensació i la necessitat de fugir d'ella; i la cognitiva-avaluadora, que fa referència a la capacitat moduladora de la sensació dolorosa que tenen les cognicions més complexes com la distracció, l'avaluació o els factors culturals (Diers, 2019).

En particular, es considera el dolor crònic com un procés que provoca “l'envelliment cerebral”, ja que els canvis estructurals que produeix en el cervell s'assemblen molt als associats a l'envelliment (Buckalew et al., 2013). Igualment, el conjunt d'àrees cerebrals relacionades amb el processament del dolor sofreixen canvis funcionals i estructurals durant l'envelliment (Cruz-Almeida et al., 2019). Així, quan el dolor es torna crònic, la xarxa del processament del dolor veu alterada la seva connectivitat funcional (Yang & Chang, 2019), es produeix el reforçament de la connectivitat de les regions relacionades amb el processament del dolor, i es redueix entre les àrees associades amb la modulació inhibitoria del dolor (Cifre et al., 2012). Aquestes alteracions en la connectivitat, generen canvis plàstics maladaptatius (Eller-Smith et al., 2018) deguts a un estat de sensibilització central del dolor associat a dues grans teories. Per una banda, el mecanisme “bottom up” defensa l'excés d'estimulació nociceptiva perifèrica que rep el SNC com la causa de l'increment en la percepció del dolor, arribant a experimentar dolor, inclòs en absència d'estimulació. D'altra banda, el mecanisme “top down” explica que la resposta excessiva a l'estimulació dolorosa i no dolorosa es deu a la modulació de la percepció dolorosa per part dels canvis plàstics provocats en el SNC pel dolor crònic (Harper et al., 2016).



Respecte als estudis en els quals s'ha comparat participants joves amb participants majors, s'ha observat com aquests darrers presenten hiperconnectivitat entre l'àrea somatosensorial primària i altres àrees somatosensorials i frontals, així com una connectivitat reduïda entre les regions importants de la via descendent del dolor (González-Roldán et al., 2020), a més d'uns llindars de dolor incrementats (González-Roldán et al., 2020; González-Roldán et al., 2021). També es va veure una hiperconnectivitat a l'escorça cingulada anterior i a àrees somatomotors que, ha estat proposada com a l'origen de les alteracions en el processament del dolor de l'envelliment (Terrasa et al., 2021).

A més, dos terços dels pacients amb dolor crònic reben tractament farmacològic (Breivik et al., 2006) que, més enllà dels diversos efectes secundaris que pot ocasionar, des de la dependència o la tolerància a causa d'un ús prolongat, a la insuficiència renal i hepàtica (Volkow & McLellan, 2016); no és eficaç en molts casos, ja que la informació nociceptiva que arriba al cervell no sempre genera dolor, ni la sensació dolorosa sempre va lligada a informació nociceptiva (Tracey, 2005). Per aquest motiu, és necessari explorar noves intervencions de tipus no farmacològic per a l'abordatge del dolor crònic, més especialment, en persones majors.

Per exemple, protocols que modifiquin el funcionament cortical i subcortical associat amb el dolor poden interrompre o revertir els canvis plàstics maladaptatius causats pel dolor crònic (Flor, 2014). Es tracta de tècniques neuromoduladores, entre les quals destaca l'estimulació transcranial per corrent directe (tDCS), com una de les més estudiades, consisteix en una estimulació elèctrica de baixa intensitat (1-2 mA) aplicada de manera contínua mitjançant dos elèctrodes situats al cuir cabellut. En funció de la localització d'aquests dos elèctrodes, es pot aconseguir una estimulació anodal, augmentant l'activitat cortical, o catodal, disminuint-la (Lefaucheur, 2012). Els estudis

sobre la seguretat d'aquesta tècnica han mostrat que és completament segura i que no presenta efectes secundaris importants (Bikson et al., 2016).

Respecte a les regions cerebrals estimulades, la majoria dels estudis que han explorat els efectes de la tDCS sobre el dolor crònic, han aplicat una estimulació anodal sobre l'escorça motora primària (M1) de l'hemisferi contralateral a la localització del dolor i col·locació del càtode en la regió supraorbital contralateral a l'ànode, aquesta estimulació permet, a la vegada, l'estimulació i millora de la connectivitat entre altres estructures corticals i subcorticals que formen la xarxa inhibidora descendent del dolor (DaSilva et al., 2015). També s'han estudiat els efectes de l'estimulació anodal sobre l'escorça prefrontal dorsolateral (dlPFC) esquerra. Es tracta d'una àrea amb gran importància en la percepció i regulació del dolor perquè col·labora en la predicció, avaluació i reinterpretació d'aquest (Arul-Anandam & Loo, 2009), és a dir, s'intervé sobre la dimensió cognitiva del dolor per tal de reduir-lo (Boggio et al., 2008).

En relació amb la investigació sobre tDCS en la disminució del dolor en persones majors amb dolor crònic musculoesquelètic, és escassa, ja que la majoria dels estudis no classifiquen els participants per grups d'edat, de tal manera que es puguin extreure resultats respecte a la població major. A més, molts d'ells inclouen dolor musculoesquelètic i neuropàtic sense agrupar els participants en funció del tipus de dolor, així, tampoc es pot arribar a conclusions sobre la tDCS i el tipus de dolor que avalua aquesta revisió. Alguns estudis van observar una millora aplicant estimulació sobre M1 (Ahn et al., 2018; Concerto et al., 2016; Tavares et al., 2021), altres van obtenir una reducció del dolor estimulant dlPFC (Kim et al., 2022; Lee et al., 2019) i un estudi va observar millora en el dolor percebut estimulant l'escorça somatosensorial primària (S1) (Rahimi et al., 2021). Malgrat els bons resultats generals, una revisió sistemàtica i metaanàlisi recent va concloure que la tDCS podria reduir els nivells de dolor en persones

majors, però els estudis inclosos a la revisió impedièren generalitzar els resultats a causa de l'heterogeneïtat dels protocols d'estimulació, les condicions clíniques i l'edat dels participants (Saldanha et al., 2020).

Cal destacar que aquesta revisió va incloure articles que avaluen els efectes de la tDCS en casos de dolor crònic i agut musculoesquelètic, dolor neuropàtic i població sana, tant major com adolescent i infantil. A causa de la diversitat dels casos analitzats a les investigacions, no és possible extreure unes conclusions fermes sobre els efectes de la tDCS en població major amb dolor crònic. D'aquesta manera, l'objectiu de la present revisió sistemàtica va ser recopilar evidència per a avaluar els efectes de l'estimulació mitjançant tDCS, tant de M1 com de dlPFC i S1, en persones majors amb dolor crònic musculoesquelètic, tenint en compte alguns paràmetres que podrien influir en els resultats. S'ha escollit el tipus de dolor musculoesquelètic a causa de la complexitat neurofisiològica derivada del dolor neuropàtic, ja que aquest es caracteritza per ser ocasionat per una lesió o malaltia en el sistema nerviós somatosensorial, mentre que el dolor de tipus musculoesquelètic ve originat per un dany real o potencial (Trouvin & Perrot, 2019) en els teixits ossi o muscular, a les articulacions o als teixits blans relacionats (Treede et al., 2019). Aquesta revisió pretenia respondre a les següents preguntes: (1) l'estimulació amb tDCS sobre M1, dlPFC o S1 pot reduir el nivell de dolor en persones majors amb dolor crònic? (2) pot la tDCS minorar la simptomatologia adversa associada al dolor crònic? (3) Hem recollit dades per a generar evidència i discutir com la tDCS modula el dolor en persones majors?

## **2. METODOLOGIA**

### **2.1. Estratègia de recerca**

La present revisió sistemàtica es va realitzar d'acord amb les directrius de la Col·laboració Cochrane i els Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

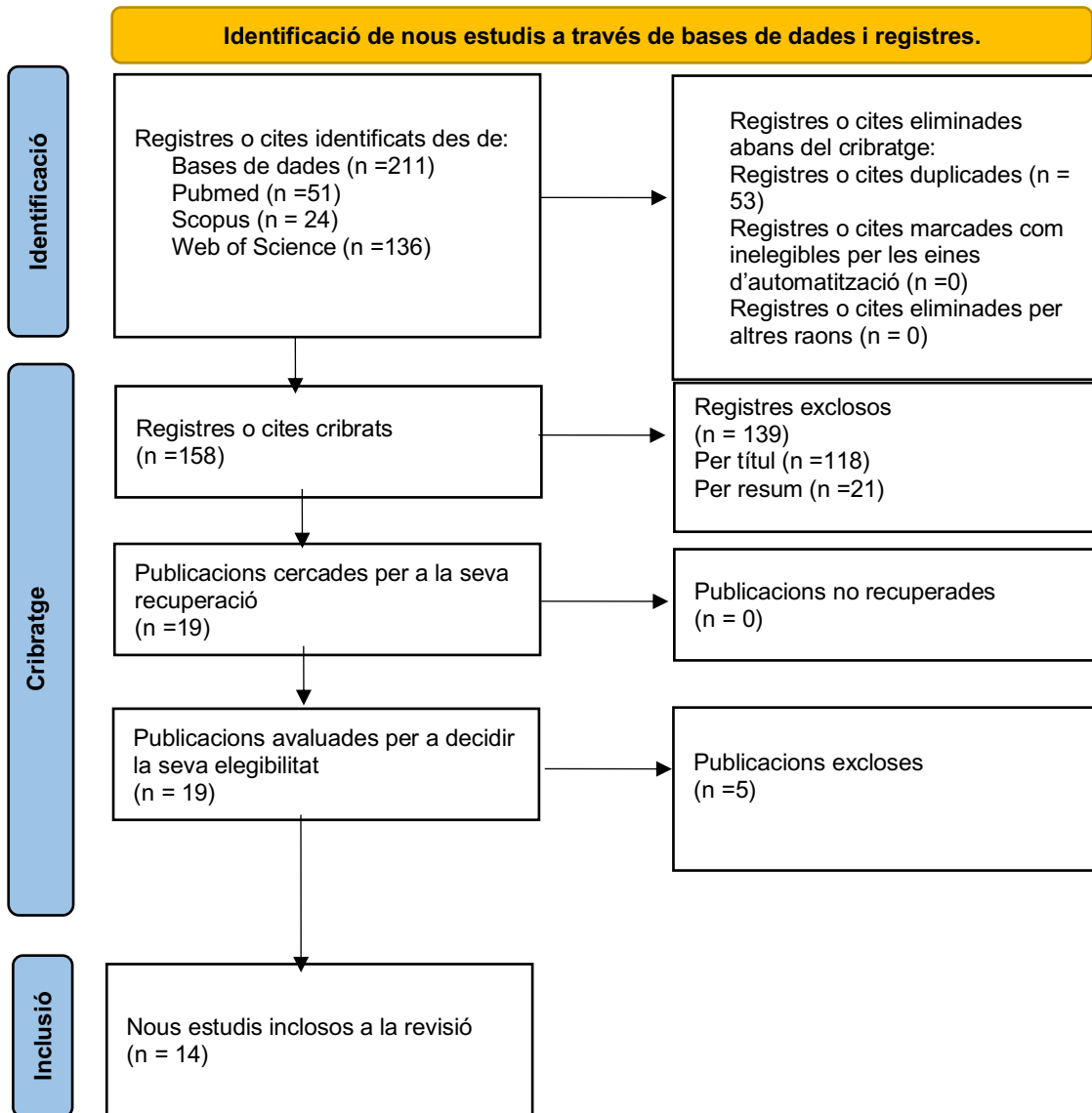
Per a trobar estudis rellevants, es va dur a terme una recerca a les bases de dades PubMed, Scopus i Web of Science (WOS) emprant els termes [(“tDCS”) AND (“pain” OR “chronic pain”) AND (“age” OR “aging” OR “elderly”)], la darrera recerca es va fer el 18 d'abril de l'any 2022. Es van revisar i seleccionar tots els articles, analitzant els títols i resums dels estudis per eliminar aquells que es consideraren irrelevantes segons els objectius de la revisió. El text complet dels articles seleccionats fou revisat per a determinar si, finalment, serien inclosos o no segons els criteris d'inclusió i exclusió. Al diagrama de flux PRISMA (figura 1) es pot apreciar el procés de cribratge i selecció previ a l'extracció de dades i a l'avaluació de la qualitat.

### **2.2. Criteris d'elegibilitat**

Els criteris d'inclusió foren: (1) estudis originals revisats per parells sobre tDCS i dolor crònic de tipus musculoesquelètic; (2) participants adults majors de 60 anys amb dolor crònic; (3) estudis que utilitzen la tDCS sobre M1, dlPFC o S1; i (4) articles escrits en anglès. A més, foren exclosos tot els articles que incloïen els següents criteris: (1) participants menors de 60 anys; (2) dolor neuropàtic; (3) estimulació diferent de la tDCS; (4) no explicaven en els resultats informació sobre el nivell de dolor o els llindars de dolor; (5) articles de revisió i metaanàlisi; (6) comentaris, editorials, informes de cas, carta o resum de reunió/congrés; i (7) escrits en un idioma diferent de l'anglès.

Figura 1: Diagrama de flux de tDCS, dolor crònic i persones majors.

**PRISMA 2020 Diagrama de flux per a noves revisions sistemàtiques que van incloure recerques a bases de dades, registres i altres fonts.**



### 2.3. Extracció de dades i avaluació de la qualitat

Es van extreure de manera independent les característiques, metodologies i principals resultats de cada article, seleccionant les següents dades per a elaborar a Taula 2: primer autor, any de publicació, objectiu, disseny de l'estudi, mida de la mostra (edat dels participants i sexe), total de participants en cada grup de l'estudi, tipus d'intervenció,

elèctrode d'estimulació, elèctrode de referència, intensitat de l'estimulació, temps d'estimulació, nombre de sessions i resultats significatius. Els detalls dels estudis es poden consultar a la Taula 2.

Per a avaluar la qualitat dels articles seleccionats, es van explorar de manera independent les limitacions de casa estudi. Els possibles biaixos es van classificar seguint les pautes de la Col·laboració Cochrane i els Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), en: risc baix (verd), risc alt (vermell) i poc clar (groc) (Taula 1), es poden consultar els criteris per a establir el nivell de risc de biaix a l'annex 1. Les característiques avaluades per al biaix foren: generació aleatòria de seqüència (biaix de selecció), ocultació de l'assignació (biaix de selecció), cegament dels participants i del personal (biaix de realització), cegament dels avaluadors dels resultats (biaix de detecció), dades de resultats incompletes (biaix de desgast), notificació selectiva de resultats (biaix de notificació) i altres biaixos (dins aquesta categoria es va contemplar el protocol del grup control o simulat/sham i les fonts de finançament, ja que poden dur a conflictes d'interès).

Taula 1: Avaluació del risc de biaix dels estudis revisats ( $n = 14$ ).

Estudi (primer autor i any de publicació)	Generació aleatòria de seqüència	Ocultació de l'assignació	Cegament dels participants i del personal	Cegament dels avaluadors dels resultats	Dades de resultats incompletes	Notificació selectiva de resultats	Altres biaixos
Concerto et al. (2016)	Red	Red	Red	Red	Yellow	Yellow	Red
Ahn et al. (2017)	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Harvey et al. (2017)	Green	Yellow	Green	Green	Green	Yellow	Green
Chang et	Green	Green	Green	Green	Red	Green	Green

al. (2017)							
Ahn et al. (2018)							
da Graca-Tarragó et al. (2019)							
Lee et al. (2019)							
Ahn et al. (2019)							
Pollonini et al. (2020)							
Sajadi et al. (2020)							
Suchting et al. (2020)							
Tavares et al. (2021)							
Rahimi et al. (2021)							
Kim et al. (2022)							

## 2.4. Síntesi de dades

Seguint els criteris d'inclusió i exclusió, es van comparar les característiques de cada estudi com la metodologia, el protocol d'estimulació i la mostra emprada. Informació que es va presentar, seguin les pautes de la Col·laboració Cochrane i els Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), de manera narrativa a causa de l'heterogeneïtat dels articles inclosos com es pot apreciar a la taula 2. També seguint els criteris de la Col·laboració Cochrane i els Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), es van explorar les causes d'heterogeneïtat, a partir de les característiques de cada estudi, així com

l'anàlisi de la sensibilitat avaluant el risc de biaix (Taula 1) entre els quals s'inclou el risc de notificació derivat de la falta de resultats. Finalment, es va analitzar la certesa de l'evidència de cada un dels articles seguint els criteris GRADE. Tot amb l'objectiu de millorar la intervenció del dolor que pateixen les persones majors amb dolor crònic i orientar futures línies d'investigació.

### **3. RESULTATS**

#### **3.1. Recerca de literatura i característiques de l'estudi**

Entre totes les recerques a les bases de dades es van identificar 211 articles dels quals, després de revisar el títol i el resum, es van excloure 139. El procés de selecció dels articles es pot consultar al diagrama de flux PRISMA (Figura 1). Posteriorment, es va analitzar el text complet de 19 articles, només 14 complien els criteris d'inclusió, per tant, van ser elegits per a la present revisió sistemàtica i incorporats en el procés d'extracció de dades (Taula 2) i avaluació de qualitat, els 5 restants (Deldar et al., 2019; Fricová et al., 2019; Lim, 2020; Saldanha et al., 2020; Tavares et al., 2018) van ser exclosos per no complir els criteris d'inclusió.

Els articles seleccionats es van publicar entre l'any 2016 i l'any 2022. Dels 14 estudis, 10 eren assajos aleatoritzats, doble cec (Ahn et al., 2017, 2018; Chang et al., 2017; da Graca-Tarragó et al., 2019; Harvey et al., 2017; Kim et al., 2022; Lee et al., 2019; Rahimi et al., 2021; Sajadi et al., 2020; Tavares et al., 2021) i 4 eren assajos oberts (Ahn et al., 2019; Concerto et al., 2016; Pollonini et al., 2020; Suchting et al., 2020). D'entre els estudis seleccionats, sis es van realitzar als Estats Units d'Amèrica (Ahn et al., 2017, 2018, 2019; Concerto et al., 2016; Pollonini et al., 2020; Suchting et al., 2020), dos a Iran (Rahimi et al., 2021; Sajadi et al., 2020), dos a Corea (Kim et al., 2022; Lee et



al., 2019), dos a Brasil (da Graca-Tarragó et al., 2019; Tavares et al., 2021), un al Canadà (Harvey et al., 2017) i un a Austràlia (Chang et al., 2017). Els 14 estudis seleccionats inclouen un total de 518 participants, de les quals 407 eren dones, 205 van rebre estimulació amb tDCS, 183 van pertànyer al grup “sham” i 19 van rebre estimulació elèctrica transcutània (TENS). Només 111 dels participants eren homes, 69 van rebre estimulació amb tDCS, 41 van pertànyer al grup “sham” i 1 va rebre estimulació elèctrica transcutània (TENS). L’edat de les participants va ser d’entre (56,85±5,81) i (77,20±3,90) anys. Del total de participants, 449 patien osteoartritis de genoll, 10 fascitis plantar i 59 dolor musculoesquelètic en altres regions del cos. Onze estudis aplicaren tDCS activa (a-tDCS) sobre M1, tres sobre dlPFC i un sobre S1. El nombre de sessions va variar de 5 a 24 amb una intensitat variable d’1 a 2 mA, en la majoria d’estudis la durada de les sessions era de 20 minuts, excepte en dos que era de 30 minuts. L’avaluació del risc de biaix dels estudis citats es va fer seguint les pautes de la Col·laboració Cochrane i PRISMA (Taula 1).

Taula 2: Característiques dels estudis elegits a la revisió (n=14)

Estudi (primer autor i any de publicació)	Objectiu	Disseny de l'estudi	Mida de la mostra [Mitjana ± Edat (DE)]	Intervenció	Elèctrode d'estimulació	Elèctrode de referència	Intensitat	Temps d'estimulació	Nombre de sessions	Resultats significatius

Concerto et al. (2016)	Eficàcia de la tDCS anòdica sobre M1 en la ↓ del dolor crònic per fascitis plantar i millora de símptomes relacionat.	Assaig obert	N=10 (6 dones, 4 homes) (68,80±3,30)	a-tDCS	M1	SO	2 mA	20 min	5	↓significativa del dolor.
Ahn et al. (2017)	Eficàcia i seguretat de la tDCS en M1-SO sobre la gravetat del dolor clínic i el rendiment de la mobilitat en adults amb KOA.	Aleatori, doble cec	N=40 a-tDCS: 20 (10 dones, 10 homes) (60,60±9,80) s-tDCS: 20 (11 dones, 9 homes) (59,30±8,60)	a-tDCS s-tDCS	M1	SO	2 mA	20 min	5	↓significativa del dolor.
Harvey et al. (2017)	Eficàcia de la tDCS en la ↓ del dolor en adults majors amb dolor crònic.	Aleatori, doble cec	N=14 a-tDCS: 6 (71±7) (5 dones, 1 home) s-tDCS: 8 (6 dones, 2 homes)	a-tDCS s-tDCS	M1	SO	2 mA	20 min	5	↓significativa del dolor.

Chang et al. (2017)	Seguretat, viabilitat i resposta percebuda pels pacients amb KOA en afegir tDCS a un programa d'exercicis.	Aleatori, doble cec	N=30 a-tDCS+EX: 15 (11 dones, 4 homes) (59,80±9,10) s-tDCS+EX: 15 (9 dones, 6 homes) (64,10±11,10)	a-tDCS+EX s-tDCS+EX	M1	SO	1 mA	20 min	16	Afegir tDCS activa a l'exercici pot millorar el dolor, la funció i els mecanismes del dolor en KOA.
Ahn et al. (2018)	Efectes de la tDCS en la sensibilitat al dolor experimental en adults majors amb KOA.	Aleatori, doble cec	N=40 a-tDCS: 20 (10 dones, 10 homes) (60,60±9,80) s-tDCS: 20 (11 dones, 9 homes) (59,30±8,60)	a-tDCS s-tDCS	M1	SO	2 mA	20 min	5	tDCS ↓ la sensibilitat al dolor experimental i ↓ del dolor significativa.
da Graca - Tarragó et al. (2019)	Eficàcia tDCS combinada amb EIMS en mesures del dolor i sistema modulador del dolor descendent.	Aleatori, doble cec	N=60 dones a-tDCS+a-EMIS: 15 (66,00±9,08) a-tDCS+s-EMIS: 15 (64,14±9,82) s-tDCS+a-EMIS: -	a-tDCS+a-EMIS a-tDCS+s-EMIS s-tDCS+a-EMIS s-tDCS+s-EMIS	M1	SO	2 mA	30 min	5	↓VAS en comparació a s-tDCS+s-EMIS.

			EMIS:15 (64,40±6,02) s-tDCS+s - EMIS:15 (63,87±7,07)							
Lee et al. (2019)	Viabilitat de la tDCS en la percepció del dolor i la funció executiva de persones majors.	Doble cec	N=24 (18 dones, 6 homes) (71,25±4,54)	a-tDCS s-tDCS	dIPFC	SO	1 mA 2 mA	20 min	5 5	Millora significativa en la percepció del dolor i la qualitat de vida.
Ahn et al. (2019)	Eficàcia i viabilitat de la tDCS autoadministrada a la llar sobre el dolor clínic en adults majors amb KOA.	Assaig obert	N=21 (16 dones, 4 homes) (61,20±7,23)	a-tDCS	M1	SO	2 mA	20 min	10	↓VAS.
Pollonini et al. (2020)	Com afecta la tDCS a l'activitat cerebral relacionada amb el dolor en adults majors amb KOA.	Assaig obert	N=10 (9 dones, 1 home) (62,4±6,9)	a-tDCS	M1	SO	2 mA	20 min	10	tDCS produeix una major excitabilitat cortical i ↓VAS.

Sajadi et al. (2020)	Efectes terapèutics de TENS i tDCS per al tractament de pacients amb KOA.	Aleatori, doble cec	N=40 a-tDCS: 20 (15 dones, 5 homes) (59,30±6,13) TENS: 20 (19 dones, 1 home) (56,85±5,81)	a-tDCS+ EX TENS + EX	M1	SO	2 mA	20 min	6	Tant la TENS com la tDCS combinades amb exercici i ↓ el dolor de genoll. Millora primerenca significativa del dolor i la funció dels participants que reberen tDCS.
Suchting et al. (2020)	Efectes de la tDCS supervisada de forma remota a la llar.	Assaig obert	N=20 (15 dones, 5 homes) (61,20±7,20)	a-tDCS	M1	SO	2 mA	20 min	10	↓significativa del dolor.
Tavares et al. (2021)	Avaluar si tDCS ↓ el dolor per KOA en persones majors amb un sistema inhibidor del dolor descendent disfuncional.	Doble cec	N=104 (73,90±8,01) a-tDCS: 51 (42 dones, 9 homes) s-tDCS: 53 (46 dones, 7 homes)	a-tDCS s-tDCS	M1	SO	2 mA	20 min	15	↓significativa del dolor.

Rahimi et al. (2021)	Efecte de la tDCS + PT sobre el dolor i el rendiment de les persones amb KOA.	Aleatori, doble cec	N=80 (72 dones, 8 homes) (58,80±3,30) PT+a-tDCS (M1): 20 PT+a-tDCS (S1): 20 PT+a-tDCS (dIPFC): 20 PT+s-tDCS: 20	PT+a-tDCS  PT+s-tDCS	M1 S1 dIPFC	SO	1 mA	20 min	10	tDCS+PT podria ↓ el dolor i millorar la funció. tDCS anòdic a sobre M1 més efectiva que sobre DLPFC i S1. tDCS anòdic a sobre S1 més efectiva que sobre dIPFC.
Kim et al. (2022)	Efectes de la tDCS combinada amb PT sobre els nivells de dolor, activitat física, qualitat de vida i depressió en majors amb dolor musculoesquelètic crònic.	Aleatori, simple cec	N=25 a-tDCS+PT: 13 (9 dones, 4 homes) (77,20±3,90)  s-tDCS+PT: 12 (7 dones, 5 homes) (76,60±6,2)	a-tDCS+PT  s-tDCS+PT	dIPFC esquerrans  dIPFC dreta		2 mA	30 min	24	tDCS sobre DLPFC combinada amb PT ↓ la percepció del dolor.

Abreviatures: a-EIMS: estimulació elèctrica intramuscular activa; a-tDCS: estimulació transcranial per corrent directe activa; dIPFC: escorça prefrontal dorsolateral; EIMS: estimulació elèctrica intramuscular; EX: exercici; KAO: osteoartritis de genoll; mA: mil·liamperes; min: minuts; M1: escorça motora primària; PT: fisioteràpia; s-EIMS: estimulació elèctrica intramuscular simulada/sham; SO: regió supraorbitària; s-tDCS: estimulació transcranial per corrent directe simulada/sham; S1: escorça sensorial primària; tDCS: estimulació transcranial per corrent directe; TENS: estimulació elèctrica transcutània; VAS: Escala Visual Analògica; ↓: disminució.

### **3.2. tDCS, dolor crònic i persones majors.**

La present revisió sistemàtica té un caràcter exploratori i els estudis inclosos compten amb protocols i regions d'estimulació diferents per tal de reduir o millorar la percepció del dolor.

#### **3.2.1. Principals resultats sobre la percepció del dolor**

##### **3.2.1.1. Resultats d'assajos que apliquen estimulació sobre M1**

Quatre estudis controlats amb simulació aplicaren a-tDCS sobre M1, tots ells mesuraren la intensitat del dolor percebut, almenys, amb una de les següents escales: escala visual analògica (VAS), escala de qualificació numèrica (NRS) i/o índex d'osteoartritis de les Universitats de Western Ontario i McMaster (WOMAC). Es va observar una reducció significativa en la intensitat del dolor percebut (Ahn et al., 2017, 2018; Harvey et al., 2017; Tavares et al., 2021), així com un augment dels llindars de dolor (Ahn et al., 2018). No obstant això, Harvey et al. (2017) va apreciar que no es produïa una millora immediatament després de cada sessió, sinó que la millora es podia observar en acabar el còmput de sessions. Dos dels estudis van obtenir una millora de la reducció del dolor mantinguda en el temps (Ahn et al., 2017; Harvey et al., 2017), mentre que Tavares et al. (2021) no van obtenir diferències significatives a partir dels 15 dies després de la intervenció entre els grups d'estimulació activa i simulada. A més, es va observar una reducció significativa del consum d'analgèsics (Concerto et al., 2016).

Dos estudis controlats amb simulació aplicaren a-tDCS sobre M1 i ho combinaren amb sessions de fisioteràpia o exercicis, ambdós mesuraren la intensitat del dolor percebut amb les escales VAS i WOMAC o el qüestionari de puntuació de lesions de genoll i osteoartritis (KOOS). En aquests estudis es va obtenir una millora en les puntuacions de

dolor en comparació amb les altres regions estimulades i amb el grup “sham” (Chang et al., 2017; Rahimi et al., 2021), així com un augment en els llindars de dolor (Chang et al., 2017).

Quatre estudis aplicaren a-tDCS sense controlar amb simulació, tots ells avaluaren la intensitat del dolor percebut, almenys, amb una de les escales VAS, WOMAC i/o el qüestionari de dolor de McGill de format curt (SF-MPQ-2), obtenint una reducció significativa del dolor (Ahn et al., 2019; Concerto et al., 2016; Pollonini et al., 2020; Suchting et al., 2020). A més, Pollonini et al. (2020) no van observar diferències estadísticament significatives entre el final de la primera setmana d'intervenció i el final de la segona setmana. Per altra banda, Concerto et al. (2016) va apreciar una millora del dolor prolongada en el temps de fins a 4 setmanes, però l'efecte era menor a partir d'aquest moment.

Un estudi controlat amb simulació va aplicar a-tDCS sobre M1 i ho va combinar amb estimulació elèctrica intramuscular (EIMS) activa i simulada. Aquest estudi va valorar la intensitat del dolor percebut de les participants amb les escales: VAS, escala numèrica de dolor (NPS) i WOMAC. Es va veure com el grup que va rebre una estimulació activa de les dues tècniques (a-tDCS/a-EIMS) obtenia una millora significativa en les puntuacions de dolor i una mida de l'efecte major, així com una reducció del consum d'analgèsics. Malgrat això, el grup que va rebre estimulació activa amb tDCS i simulada amb EIMS, també va experimentar una disminució del nivell del dolor i del consum d'analgèsics, encara que menor a la del grup a-tDCS/a-EIMS (da Graca-Tarragó et al., 2019).

Finalment, un estudi va comparar l'estimulació activa de tDCS i l'aplicació d'estimulació elèctrica transcutània (TENS) combinades amb exercicis, avaluant la percepció del dolor mitjançant les escales VAS i WOMAC. Es va observar una millora



significativa del nivell del dolor des de la primera setmana d'intervenció, resultats que es prolongaren fins als següents dos mesos posteriors a l'estimulació (Sajadi et al., 2020).

#### **3.2.1.2. Resultats d'assajos que apliquen estimulació sobre dlPFC**

Dos estudis controlats amb simulació aplicaren a-tDCS sobre dlPFC i ho combinaren amb sessions de fisioteràpia, ambdós mesuraren la intensitat del dolor percebut, almenys, amb una de les escales VAS i KOOS. Es va observar una reducció del nivell de dolor en comparació al grup "sham" (Kim et al., 2022; Rahimi et al., 2021) inclòs un mes després de la darrera intervenció (Kim et al., 2022).

Un estudi controlat amb simulació va aplicar a-tDCS sobre dlPFC, avaluant la percepció dolorosa mitjançant l'escala VAS i el qüestionari d'autoeficàcia del dolor (PSEQ). Les participants que patien dolor a les extremitats inferiors van experimentar una millora significativa del dolor tant amb l'estimulació d'1 mA d'intensitat, com amb 2 mA. Mentre que les participants amb dolor a les extremitats superiors i al coll només van percebre una millora significativa del dolor amb l'estimulació de 2 mA d'intensitat (Lee et al., 2019).

#### **3.2.1.3. Resultats d'assajos que apliquen estimulació sobre S1**

Un estudi controlat amb simulació va aplicar a-tDCS sobre S1 i ho va combinar amb sessions de fisioteràpia, valorant la intensitat del dolor percebut amb les escales VAS i KOOS. Es va observar una millora significativa en les puntuacions de dolor respecte al grup que va rebre estimulació simulada i al grup que es va estimular dlPFC (Rahimi et al., 2021).

### **3.2.2. Resultats sobre la simptomatologia adversa associada al dolor crònic**

Alguns estudis avaluaren aspectes relacionats amb la qualitat de vida dels participants com són: la qualitat del son, la depressió, l'ansietat, la funció executiva, el rendiment, la qualitat de vida, el grau de discapacitat o la percepció de l'estat de salut. Ho van fer amb els qüestionaris: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS); WOMAC; Maximal grip strength (MGS); qüestionari de salut SF-12; Foot Function Index (FFI); Pain Anxiety Symptoms Scale-20 (PASS-20); Hamilton Depression Rating Scale 17 ítems (HDRS); 6-Minute Walk Test (6MWT); Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ-2); Physical Activity Scale for the Elderly (PASE); Enquesta de Salut de Forma Curta de 36 ítems (SF-36); Beck Depression Inventory-II (BDI-II); Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) questionnaire.

Els estudis que van realitzar l'estimulació sobre M1 van obtenir una millora significativa de la funció física (Chang et al., 2017; Concerto et al., 2016; Sajadi et al., 2020), de la qualitat del son (Ahn et al., 2019) i de la discapacitat (da Graca-Tarragó et al., 2019). Respecte als nivells de depressió i ansietat, Ahn et al. (2019) va observar diferències no significatives, mentre que les millores apreciades per Concerto et al. (2016) sobre els nivells d'ansietat relacionats amb el dolor, sí que eren estadísticament significatives i es mantenien en el temps. Per altra banda, també es van obtenir millores no significatives sobre la mobilitat (Ahn et al., 2017). Pel que fa a l'estudi que va comparar l'estimulació sobre M1 amb altres regions, va observar que l'estimulació sobre aquesta àrea assolia diferències estadísticament superiors a la resta de grups quant al rendiment i la discapacitat (Rahimi et al., 2021).

Respecte als estudis que aplicaren l'estimulació sobre dlPFC, observaren un augment en les puntuacions de qualitat de vida i de la percepció de salut (Kim et al., 2022;

Lee et al., 2019). Així com, millores significatives en el nivell d'activitat de les participants i en els nivells de depressió (Kim et al., 2022), i un augment significatiu del rendiment respecte a les participants que rebien estimulació simulada (Rahimi et al., 2021).

Finalment, amb l'estimulació activa sobre S1, en comparació al grup que va rebre estimulació simulada, es van assolir millores significatives en el rendiment. Igualment, es va obtenir una millora significativa del rendiment i de la discapacitat quan s'estimulava S1 en comparació a l'estimulació sobre dlPFC (Rahimi et al., 2021).

En cap de les regions estimulades es van produir efectes adversos greus (Ahn et al., 2017, 2019; Concerto et al., 2016; Rahimi et al., 2021; Tavares et al., 2021).

### **3.3. Qualitat dels estudis seleccionats**

Per a avaluar la qualitat dels articles seleccionats, es va avaluar i explorar de manera independent les limitacions de cada estudi. L'anàlisi, la qualitat i les limitacions de cada estudi es va fer seguint les pautes de la Col·laboració Cochrane i els Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Taula 1). De l'anàlisi de les característiques dels estudis es pot extreure que la principal causa d'heterogeneïtat és la diversitat clínica, és a dir, la diferència entre el nombre de sessions d'estimulació, la durada i la intensitat d'aquestes, la regió escollida per a aplicar l'estimulació i, en alguns estudis, la combinació de la tDCS amb altres intervencions. Per altra banda, en els estudis inclosos, també hi havia diversitat metodològica derivada de les diferències en el disseny de les investigacions, com són, en alguns estudis, l'absència de cegament dels investigadors i/o de les participants, i l'absència de grup control mitjançant estimulació simulada; i en la majoria dels estudis, el reduït nombre de participants.

L'anàlisi de sensibilitats es va fer estudiant els possibles biaixos de cada un dels estudis que es pot observar a la Taula 1, d'ella es pot extreure que en 8 dels estudis, hi ha un risc de biaix per falta de resultats baix (Ahn et al., 2017, 2018, 2019; Chang et al., 2017; Rahimi et al., 2021; Sajadi et al., 2020; Suchting et al., 2020; Tavares et al., 2021) mentre que els 6 restants presenten un risc de biaix per falta de resultats poc clar (Concerto et al., 2016; da Graca-Tarragó et al., 2019; Harvey et al., 2017; Kim et al., 2022; Lee et al., 2019; Pollonini et al., 2020).

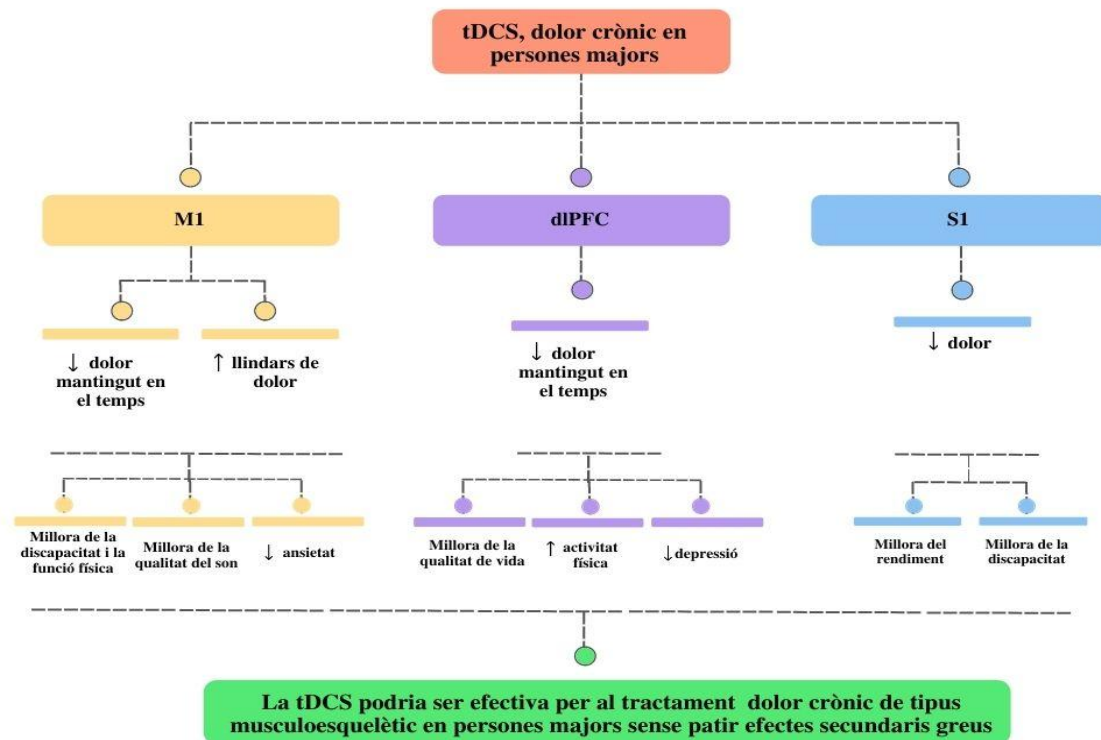
L'avaluació de la certesa es va fer seguint els criteris GRADE per a determinar la qualitat de la certesa. Així, es va concloure que vuit dels catorze estudis tenen un grau de certesa alt (Ahn et al., 2017, 2018; Chang et al., 2017; da Graca-Tarragó et al., 2019; Harvey et al., 2017; Rahimi et al., 2021; Sajadi et al., 2020; Tavares et al., 2021), dos moderat (Kim et al., 2022; Lee et al., 2019), un baix (Concerto et al., 2016) i tres molt baix (Ahn et al., 2019; Pollonini et al., 2020; Suchting et al., 2020).

Com s'explica a la discussió, les limitacions esmentades s'han de tenir en compte en futurs estudis per a comprendre millor i optimitzar la intervenció de la tDCS en el maneig del dolor crònic de persones majors.

#### **4. DISCUSSIÓ**

L'objectiu de la present revisió sistemàtica va ser resumir l'evidència més recent sobre l'eficàcia d'emprar la tDCS en el tractament del dolor en persones majors amb dolor crònic de tipus musculoesquelètic. A causa de l'heterogeneïtat dels estudis i per a una millor comprensió, la discussió es desglossa seguint les tres regions estimulades en els articles seleccionats: assajos que apliquen estimulació sobre M1, assajos que apliquen estimulació sobre dlPFC i assajos que apliquen estimulació sobre S1 (Figura 2).

Figura 2: tDCS, dolor crònic i persones majors.



#### 4.1. Assajos que apliquen estimulació sobre M1

Els onze estudis que van explorar l'eficàcia de la tDCS sobre M1 (Ahn et al., 2017, 2018, 2019; Chang et al., 2017; Concerto et al., 2016; da Graca-Tarragó et al., 2019; Harvey et al., 2017; Pollonini et al., 2020; Sajadi et al., 2020; Suchting et al., 2020; Tavares et al., 2021) van obtenir una reducció significativa en el nivell de dolor percebut que, en alguns casos, es mantenia en el temps (Ahn et al., 2017; Concerto et al., 2016; Harvey et al., 2017; Sajadi et al., 2020) i augmentaven els llindars de dolor (Ahn et al., 2018; Chang et al., 2017).

Aquests resultats són consistents amb les conclusions que va extreure una revisió sistemàtica recent que va explorar els efectes de l'edat com a medidora dels efectes de la tDCS sobre el dolor (Saldanha et al., 2020). Malgrat que difereix de la present revisió en les característiques de les participants perquè inclou dolor neuropàtic i

musculoesquelètic, així com població sana, nens i adolescents, alguns dels articles inclosos són comuns. Per altra banda, la comparació dels resultats obtinguts en l'estimulació de les diferents regions, pareix indicar que l'estimulació sobre M1 obté majors diferències respecte al dolor percebut, discapacitat i rendiment (Rahimi et al., 2021). Però, aquest resultat pot estar esbiaixat per l'escassa investigació duta a terme sobre dlPFC i S1.

En aquest sentit, com afirma Meeker et al. (2019), amb aquest tipus d'estimulació, es millora la connectivitat de les estructures corticals i subcorticals que componen la xarxa inhibidora del dolor. És a dir, es reforça dita xarxa, produint una disminució de la hiperalgèsia causada per la sensibilització central pròpia del dolor crònic.

#### **4.2. Assajos que apliquen estimulació sobre dlPFC**

Els dos articles que avaluaven els efectes de la tDCS sobre dlPFC (Kim et al., 2022; Lee et al., 2019) van obtenir resultats positius per a la reducció del dolor de les participants, inclòs mantinguts en el temps (Kim et al., 2022). Aquests resultats segueixen la línia de la revisió sistemàtica realitzada per Saldanha et al. (2020). Així, pareix afirmar-se que, intervenint sobre la dimensió cognitiva del dolor, es pot minorar la percepció dolorosa (Boggio et al., 2008). Malgrat que, segons To et al. (2017), no dona bons resultats en tots els casos, només en aquelles alteracions que causen un mal funcionament cognitiu-afectiu del processament del dolor o en la fibromiàlgia, els resultats dels articles inclosos en aquesta revisió, pareixen confirmar la importància de dlPFC descrita per Arul-Anandam & Loo, (2009). Aquests autors defensen que es tracta d'una àrea que intervé en la predicció, avaluació i reinterpretació del dolor, per tant, és important per a la percepció i regulació del dolor.

### **4.3. Assajos que apliquen estimulació sobre S1**

L'únic estudi que va examinar l'estimulació sobre S1 (Rahimi et al., 2021), va obtenir una millora significativa del dolor, resultat que no pot ser comparat amb la revisió sistemàtica de Saldanha et al. (2020), ni amb altres estudis, ja que no s'han trobat articles que incloguin la regió S1 en el protocol d'estimulació de participants majors amb dolor musculoesquelètic. No obstant això, sí que s'ha explorat aquesta regió en casos de persones joves sanes, assolint un augment significatiu dels llindars de dolor, per tant, tot i que no són comparables, els resultats són semblants (Vaseghi et al., 2015).

En aquest sentit, la intervenció sobre la dimensió sensorial-discriminativa del dolor, a la que correspon S1, podria ser útil per al maneig del dolor (Rahimi et al., 2021) i les seves característiques, com són la localització, la durada, la qualitat i la intensitat (Diers, 2019).

### **4.4. Simptomatologia adversa associada al dolor crònic**

També es van obtenir resultats positius quan s'estimulava M1 en els nivells d'ansietat (Ahn et al., 2019; Concerto et al., 2016), depressió (Ahn et al., 2019), qualitat del son (Ahn et al., 2018), funció física (Chang et al., 2017; Concerto et al., 2016; Sajadi et al., 2020), consum d'analgèsics (Concerto et al., 2016; da Graca-Tarragó et al., 2019) i discapacitat (da Graca-Tarragó et al., 2019). Es van veure millores en el rendiment quan l'estimulació s'aplicava sobre dlPFC i sobre S1 (Kim et al., 2022; Rahimi et al., 2021), i millores en la discapacitat associada al dolor quan s'estimulava S1 (Rahimi et al., 2021).

Aquests resultats segueixen la mateixa línia de la revisió sistemàtica de Saldanha et al. (2020), però no contempla els nivells de depressió, ansietat i la qualitat del son, aspectes que pareixen millorar quan s'aplica estimulació amb tDCS en casos de depressió

i insomni (Zhou et al., 2020). En aquest sentit, els estudis de l'actual revisió sistemàtica van en consonància amb la literatura científica.

Així, respecte als factors que poden anar associats al dolor crònic (físics, psicològics i socials), l'estimulació amb tDCS per a la disminució del dolor podria tenir com a beneficis secundaris la millora, almenys, d'alguns dels efectes secundaris lligats a ell, com la depressió, l'ansietat, la qualitat del son i el rendiment (Mills et al., 2019). A més, també es podria veure reduït el consum d'analgèsics i, consegüentment, els símptomes adversos que aquests poden causar (Volkow & McLellan, 2016).

#### **4.5. Limitacions**

Els resultats dels estudis que formen la present revisió sistemàtica no es poden generalitzar a causa de les limitacions que presenten, ja que la majoria dels estudis segueixen protocols diferents pel que respecta a les característiques de l'estimulació com la intensitat, durada o nombre de sessions. A més, gran part dels estudis s'han realitzat en mostres insuficients o sense comparar estimulació activa amb simulada. També impedeix la comparació dels resultats obtinguts el fet que alguns estudis avaluïn els efectes de la tDCS juntament amb altres intervencions com és la fisioteràpia, perquè d'aquesta manera no es pot observar l'efecte aïllat de la tDCS.

En relació amb la metodologia, com es veu a la Taula 1, les principals fonts de biaixos dels estudis seleccionats que limitaven els resultats foren el biaix de selecció, de detecció i de realització. Així i tot, aproximadament la meitat no presenten greus problemes de biaix.

Les limitacions més destacades d'aquesta revisió sistemàtica són els pocs articles disponibles derivats de l'escassa investigació i l'heterogeneïtat entre ells, perquè difereixen, principalment, en el nombre de sessions i el temps de durada de cada una



d'elles, fet que limita les conclusions de la revisió. Per altra banda, sis dels estudis inclosos eren estudis pilot.

No obstant això, cal destacar que, fins on sabem, la present revisió sistemàtica, és la segona que inclou persones majors amb dolor crònic i la primera que es centra únicament en aquest perfil de participants i en el tipus de dolor musculoesquelètic.

#### **4.6. Perspectives futures**

De cara al futur, seria interessant valorar la tDCS com a alternativa al tractament farmacològic, tant en solitari com combinada amb altres intervencions no invasives com és la fisioteràpia. Sobretot en aquells casos on els fàrmacs estan contraindicats per les característiques clíniques dels pacients, ja que, com s'ha comentat a la introducció, els fàrmacs emprats per a reduir el dolor presenten una eficàcia limitada (Volkow & McLellan, 2016) i nombrosos efectes secundaris (Tracey, 2005), mentre que la tDCS ha demostrat no tenir efectes adversos importants (Ahn et al., 2017, 2019; Concerto et al., 2016; Tavares et al., 2021). Però, perquè això sigui possible, és necessari que es dugui a terme, per part de la comunitat científica i tenint en compte les limitacions esmentades, una exhaustiva investigació on el principal objectiu sigui concloure un protocol unificat pel que fa a la regió estimulada, la intensitat, la durada i el nombre de sessions de l'estimulació.

### **5. CONCLUSIONS**

La present revisió sistemàtica suggereix que la tDCS podria ser considerada com una alternativa al tractament farmacològic administrat a les persones majors amb dolor crònic, a causa dels efectes positius observats en tots els estudis inclosos a la revisió. Encara que l'heterogeneïtat entre els estudis i l'escassa investigació impedeixen

generalitzar els resultats i extreure conclusions fermes respecte a l'efectivitat de la tDCS en aquest context. Per aquest motiu es necessita dur a terme més investigacions per a determinar l'impacte real de la tDCS sobre el dolor crònic de persones majors i poder establir un protocol d'estimulació unificat que permeti comparar els resultats obtinguts pels futurs estudis.

## 6. MATERIAL SUPLEMENTARI

### 6.1. Annex 1: criteris per a establir el nivell de risc de biaix

Tipus de biaix	Baix risc de biaix	Alt risc de biaix	Risc de biaix poc clar
Generació aleatòria de seqüència	Es descriu un component aleatori en el procés de generació de la seqüència.	Es descriu un component no aleatori en el procés de generació de la seqüència (enfocament sistemàtic i no aleatori o avaluació/categorització no aleatòria dels participants).	No hi ha suficient informació sobre el procés de generació de la seqüència.
Ocultació de l'assignació	Els participants i els reclutadors no podien preveure l'assignació a causa del mètode emprat per a l'ocultació de l'assignació.	Els participants i els reclutadors podien preveure l'assignació.	No hi ha suficient informació sobre el mètode d'ocultació, no es descriu o no es fa amb detall.
Cegament de participants i del personal	Es va assegurar el cegament dels participants i dels investigadors o no hi va haver cegament, però no afecta els resultats.	No hi va haver cegament o cegament incomplet dels participants i investigadors que pot afectar els resultats.	No hi ha informació suficient sobre el cegament de participants i del personal o no s'inclou aquesta informació.
Cegaments dels avaluadors dels resultats	Es va assegurar el cegament de l'avaluació dels resultats o no hi va haver cegament, però no afecta els resultats.	No hi va haver cegament o cegament incomplet de l'avaluació dels resultats que pot afectar els resultats.	No hi ha informació suficient sobre el cegament de l'avaluació dels resultats o no s'inclou aquesta informació.
Dades de resultats incompletes	No hi ha dades de resultats incompletes, en cas que hi hagi dades incompletes, no tenen una repercussió rellevant sobre l'efecte observat i/o han estat imputats mitjançant mètodes adients.	Hi ha dades de resultats incompletes que tenen una repercussió rellevant sobre l'efecte observat i és possible que s'hagi aplicat un mètode d'imputació inapropiat.	No hi ha suficient informació sobre la pèrdua de dades/exclusions o no s'inclou aquesta informació.

Notificació selectiva de resultats	El protocol de l'estudi està disponible i tots els resultats rellevants estan descrits preestablerts, o no està disponible, però està clar que les publicacions inclouen tots els resultats esperats.	No estan descrits tots els resultats primaris que estan descrits a l'estudi preestablert, o estan descrits de manera diferent que a la versió preestablerta.	No hi ha suficient informació, és probable que la majoria dels estudis s'incloguin a aquesta categoria.
Altres biaixos	No hi ha altres fonts de biaix.	Hi ha, almenys, un risc important de biaix.	No hi ha suficient informació.

(Centro Cochrane Iberoamericano, 2011)

## 6.2. Annex 2: Prisma 2020 for Abstracts Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Reported (Yes/No)
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Yes
<b>BACKGROUND</b>			
Objectives	2	Provide an explicit statement of the main objective(s) or question(s) the review addresses.	Yes
<b>METHODS</b>			
Eligibility criteria	3	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review.	Yes
Information sources	4	Specify the information sources (e.g. databases, registers) used to identify studies and the date when each was last searched.	Yes
Risk of bias	5	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies.	Yes
Synthesis of results	6	Specify the methods used to present and synthesise results.	Yes
<b>RESULTS</b>			
Included studies	7	Give the total number of included studies and participants and summarise relevant characteristics of studies.	Yes
Synthesis of results	8	Present results for main outcomes, preferably indicating the number of included studies and participants for each. If meta-analysis was done, report the summary estimate and confidence/credible interval. If comparing groups, indicate the direction of the effect (i.e. which group is favoured).	Yes
<b>DISCUSSION</b>			
Limitations of evidence	9	Provide a brief summary of the limitations of the evidence included in the review (e.g. study risk of bias, inconsistency and imprecision).	Yes
Interpretation	10	Provide a general interpretation of the results and important implications.	Yes
<b>OTHER</b>			
Funding	11	Specify the primary source of funding for the review.	No
Registration	12	Provide the register name and registration number.	No

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

### 6.3. Annex 2: Prisma 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Page 1
<b>ABSTRACT</b>			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	Page 4-6
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	Page 11
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	Page 11
<b>METHODS</b>			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	Page 12
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	Page 12
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	Page 12
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Page 12
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Page 13
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	Page 14
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	Page 13
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Page 14
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	Page 14
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	Page 15
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary	Page 15

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
		statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	Page 15
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	Page 15
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	Page 15
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	Page 16
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	Page 16
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	Page 16
<b>RESULTS</b>			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	Page 16
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	Page 16
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	Table 2, Page 17-22
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	Page 17
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	-
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	Page 16-17
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	Page 23-27
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	Page 27
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	Page 27
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	Page 28
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	Page 28
<b>DISCUSSION</b>			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	Page 29-32
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	Page 32
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	Page 32-33

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	Page 33
<b>OTHER INFORMATION</b>			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	-
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	-
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	-
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	-
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	-
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	Page 34-38

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

## 7. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- Ahn, H., Sorkpor, S., Miao, H., Zhong, C., Jorge, R., Park, L., Abdi, S., & Cho, R. Y. (2019). Home-based self-administered transcranial direct current stimulation in older adults with knee osteoarthritis pain: An open-label study. *Journal of Clinical Neuroscience*, *66*, 61–65. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.05.023>
- Ahn, H., Suchting, R., Woods, A. J., Miao, H., Green, C., Cho, R. Y., Choi, E., & Fillingim, R. B. (2018). Bayesian analysis of the effect of transcranial direct current stimulation on experimental pain sensitivity in older adults with knee osteoarthritis: Randomized sham-controlled pilot clinical study. In *Journal of Pain Research* (Vol. 11). <https://doi.org/10.2147/JPR.S173080>
- Ahn, H., Woods, A. J., Kunik, M. E., Bhattacharjee, A., Chen, Z., Choi, E., & Fillingim, R. B. (2017). Efficacy of transcranial direct current stimulation over primary motor cortex (anode) and contralateral supraorbital area (cathode) on clinical pain severity and mobility performance in persons with knee osteoarthritis: An experimenter- and participant-blinded, randomized, sham-controlled pilot clinical study. *Brain Stimulation*, *10*(5), 902–909. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.05.007>
- Alvarado, A. M., & Salazar, Á. M. (2014). Análisis del concepto de envejecimiento. *Gerokomos*, *25*(2). <https://doi.org/10.4321/s1134-928x2014000200002>
- Andrew, R., Derry, S., Taylor, R. S., Straube, S., & Phillips, C. J. (2014). The Costs and Consequences of Adequately Managed Chronic Non-Cancer Pain and Chronic Neuropathic Pain. *Pain Practice*, *14*(1), 79–94. <https://doi.org/10.1111/papr.12050>
- Arul-Anandam, A. P., & Loo, C. (2009). Transcranial direct current stimulation: A new tool for the treatment of depression? In *Journal of Affective Disorders* (Vol. 117, Issue 3). <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.01.016>

- Bikson, M., Grossman, P., Thomas, C., Zannou, A. L., Jiang, J., Adnan, T., Mourdoukoutas, A. P., Kronberg, G., Truong, D., Boggio, P., Brunoni, A. R., Charvet, L., Fregni, F., Fritsch, B., Gillick, B., Hamilton, R. H., Hampstead, B. M., Jankord, R., Kirton, A., ... Woods, A. J. (2016). Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. In *Brain Stimulation* (Vol. 9, Issue 5). <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.06.004>
- Boggio, P. S., Zaghi, S., Lopes, M., & Fregni, F. (2008). Modulatory effects of anodal transcranial direct current stimulation on perception and pain thresholds in healthy volunteers. *European Journal of Neurology*, *15*(10). <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02270.x>
- Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R., & Gallacher, D. (2006). Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain*, *10*(4). <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.009>
- Brown, S. T., Kirkpatrick, M. K., Swanson, M. S., & McKenzie, I. L. (2011). Pain Experience of the Elderly. *Pain Management Nursing*, *12*(4), 190–196. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2010.05.004>
- Buckalew, N., Haut, M. W., Aizenstein, H., Rosano, C., Edelman, K. D., Perera, S., Marrow, L., Tadic, S., Venkatraman, V., & Weiner, D. (2013). White Matter Hyperintensity Burden and Disability in Older Adults: Is Chronic Pain a Contributor? *PM and R*, *5*(6). <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2013.03.004>
- Centro Cochrane Iberoamericano. (2011). *Manual Cochrane de Revisões Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0*. [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
- Chang, W.-J., Bennell, K. L., Hodges, P. W., Hinman, R. S., Young, C. L., Buscemi, V., Liston, M. B., & Schabrun, S. M. (2017). Addition of transcranial direct current stimulation to quadriceps strengthening exercise in knee osteoarthritis: A pilot



- randomised controlled trial. *PLOS ONE*, *12*(6), e0180328.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180328>
- Cifre, I., Sitges, C., Fraiman, D., Muñoz, M. Á., Balenzuela, P., González-Roldán, A., Martínez-Jauand, M., Birbaumer, N., Chialvo, D. R., & Montoya, P. (2012). Disrupted functional connectivity of the pain network in fibromyalgia. *Psychosomatic Medicine*, *74*(1). <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3182408f04>
- Concerto, C., al Sawah, M., Chusid, E., Trepal, M., Taylor, G., Aguglia, E., & Battaglia, F. (2016). Anodal transcranial direct current stimulation for chronic pain in the elderly: a pilot study. *Aging Clinical and Experimental Research*, *28*(2). <https://doi.org/10.1007/s40520-015-0409-1>
- Cruz-Almeida, Y., Fillingim, R. B., Riley, J. L., Woods, A. J., Porges, E., Cohen, R., & Cole, J. (2019). Chronic pain is associated with a brain aging biomarker in community-dwelling older adults. *Pain*, *160*(5). <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001491>
- da Graca-Tarragó, M., Lech, M., Dal Moro Angoleri, L., Santos, D., Deitos, A., Brietzke, A. P., Torres, I., Fregni, F., & Caumo, W. (2019). Intramuscular electrical stimulus potentiates the motor cortex modulation effects on pain and descending inhibitory systems in knee osteoarthritis: a randomized, factorial, sham-controlled study. *Journal of Pain Research*, *Volume 12*, 209–221. <https://doi.org/10.2147/JPR.S181019>
- Damoiseaux, J. S. (2017). Effects of aging on functional and structural brain connectivity. *NeuroImage*, *160*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.01.077>
- DaSilva, A. F., Truong, D. Q., DosSantos, M. F., Toback, R. L., Datta, A., & Bikson, M. (2015). State-of-art neuroanatomical target analysis of high-definition and

- conventional tDCS montages used for migraine and pain control. *Frontiers in Neuroanatomy*, 9(July). <https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00089>
- Deldar, Z., Rustamov, N., Blanchette, I., & Piché, M. (2019). Improving working memory and pain inhibition in older persons using transcranial direct current stimulation. *Neuroscience Research*, 148, 19–27. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2018.12.007>
- Diers, M. (2019). Neuroimaging the pain network – Implications for treatment. In *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology* (Vol. 33, Issue 3). <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.05.003>
- Eller-Smith, O. C., Nicol, A. L., & Christianson, J. A. (2018). Potential mechanisms underlying centralized pain and emerging therapeutic interventions. In *Frontiers in Cellular Neuroscience* (Vol. 12). <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00035>
- Flor, H. (2014). Psychological pain interventions and neurophysiology: Implications for a mechanism-based approach. *American Psychologist*, 69(2). <https://doi.org/10.1037/a0035254>
- Fricová, J., Englerová, K., Nedvídek, J., & Rokyta, R. (2019). The Treatment of Orofacial Pain by Using Transcranial Direct Current Stimulation. *Physiological Research*, S367–S372. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934361>
- Gazzaley, A., & D’esposito, M. (2007). Top-down modulation and normal aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1097. <https://doi.org/10.1196/annals.1379.010>
- González-Roldán, A. M., Terrasa, J. L., Prats-Sedano, M. A., Sitges, C., Meulen, M., Anton, F., & Montoya, P. (2021). Intact pain modulation through manipulation of controllability and expectations in aging. *European Journal of Pain*, 25(7), 1472–1481. <https://doi.org/10.1002/ejp.1760>

- González-Roldán, A. M., Terrasa, J. L., Sitges, C., van der Meulen, M., Anton, F., & Montoya, P. (2020). Age-Related Changes in Pain Perception Are Associated With Altered Functional Connectivity During Resting State. *Frontiers in Aging Neuroscience, 12*. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00116>
- Harper, D. E., Schrepf, A., & Clauw, D. J. (2016). Pain Mechanisms and Centralized Pain in Temporomandibular Disorders. *Journal of Dental Research, 95*(10), 1102–1108. <https://doi.org/10.1177/0022034516657070>
- Harvey, M. P., Lorrain, D., Martel, M., Bergeron-Vezina, K., Houde, F., Séguin, M., & Léonard, G. (2017). Can we improve pain and sleep in elderly individuals with transcranial direct current stimulation? – Results from a randomized controlled pilot study. *Clinical Interventions in Aging, 12*. <https://doi.org/10.2147/CIA.S133423>
- Karr, J. E., Areshenkoff, C. N., Rast, P., Hofer, S. M., Iverson, G. L., & Garcia-Barrera, M. A. (2018). The unity and diversity of executive functions: A systematic review and re-analysis of latent variable studies. *Psychological Bulletin, 144*(11). <https://doi.org/10.1037/bul0000160>
- Kim, S., Salazar Fajardo, J. C., Seo, E., Gao, C., Kim, R., & Yoon, B. (2022). Effects of transcranial direct current stimulation on physical and mental health in older adults with chronic musculoskeletal pain: a randomized controlled trial. *European Geriatric Medicine, 12*(1). <https://doi.org/10.1007/s41999-022-00626-4>
- Lee, J. H., Jin, Y., Oh, S. J., Lim, T. H., & Yoon, B. C. (2019). Noninvasive brain stimulation over dorsolateral prefrontal cortex for pain perception and executive function in aging. *Archives of Gerontology and Geriatrics, 81*. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2018.10.002>

- Lefaucheur, J. P. (2012). Neurophysiology of Cortical Stimulation. In *International Review of Neurobiology* (Vol. 107). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-404706-8.00005-X>
- Lim, J. (2020). Noninvasive Cortical Stimulation for the Motor Function Rehabilitation of the Elderly with Chronic Back Pain: Preliminary Feasibility Study. *Archives of Orthopedic and Sports Physical Therapy*, *16*(1), 49–54. <https://doi.org/10.24332/aospt.2020.16.1.07>
- Meeker, T. J., Keaser, M. L., Khan, S. A., Gullapalli, R. P., Seminowicz, D. A., & Greenspan, J. D. (2019). Non-invasive motor cortex neuromodulation reduces secondary hyperalgesia and enhances activation of the descending pain modulatory network. *Frontiers in Neuroscience*, *13*(MAY). <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00467>
- Mills, S. E. E., Nicolson, K. P., & Smith, B. H. (2019). Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *British Journal of Anaesthesia*, *123*(2), e273–e283. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.023>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Patel, K. v., Guralnik, J. M., Dansie, E. J., & Turk, D. C. (2013). Prevalence and impact of pain among older adults in the United States: Findings from the 2011 National Health and Aging Trends Study. *Pain*, *154*(12). <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.07.029>

- Pérez, J. , Abellán, A. , Aceituno, P. , & Ramiro, D. (2020). *Un perfil de las personas mayores en España, 2020. Indicadores estadísticos básicos*. <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/enred-indicadoresbasicos2020.pdf>
- Pollonini, L., Miao, H., & Ahn, H. (2020). Longitudinal effect of transcranial direct current stimulation on knee osteoarthritis patients measured by functional infrared spectroscopy: a pilot study. *Neurophotonics*, 7(02), 1. <https://doi.org/10.1117/1.NPh.7.2.025004>
- Rahimi, F., Nejati, V., Nassadj, G., Ziaei, B., & Mohammadi, H. K. (2021). The effect of transcranial direct stimulation as an add-on treatment to conventional physical therapy on pain intensity and functional ability in individuals with knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *Neurophysiologie Clinique*, 51(6), 507–516. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2021.06.002>
- Sajadi, S., Karimi, M., Forogh, B., Raissi, G. R., Zarnegar, F., & Ahadi, T. (2020). Randomized clinical trial comparing of transcranial direct current stimulation (tDCS) and transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) in knee osteoarthritis. *Neurophysiologie Clinique*, 50(5), 367–374. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2020.08.005>
- Saldanha, J. S., Zortea, M., Deliberali, C. B., Nitsche, M. A., Kuo, M., Torres, I., Fregni, F., & Caumo, W. (2020). Impact of Age on tDCS Effects on Pain Threshold and Working Memory: Results of a Proof of Concept Cross-Over Randomized Controlled Study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00189>
- Saldanha, J. S., Zortea, M., Torres, I. L. da S., Fregni, F., & Caumo, W. (2020). Age as a Mediator of tDCS Effects on Pain: An Integrative Systematic Review and Meta-

Analysis. *Frontiers in Human Neuroscience*, 14.

<https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.568306>

Salthouse, T. A. (2011). Neuroanatomical substrates of age-related cognitive decline.

*Psychological Bulletin*, 137(5). <https://doi.org/10.1037/a0023262>

Suchting, R., Kapoor, S., Mathis, K. B., & Ahn, H. (2020). Changes in Experimental Pain

Sensitivity from Using Home-Based Remotely Supervised Transcranial Direct

Current Stimulation in Older Adults with Knee Osteoarthritis. *Pain Medicine*,

21(11), 2676–2683. <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa268>

Tavares, D. R. B., Okazaki, J. E. F., Rocha, A. P., Santana, M. V. D. A., Pinto, A. C. P.

N., Civile, V. T., Santos, F. C., Fregni, F., & Trevisani, V. F. M. (2018). Effects of

Transcranial Direct Current Stimulation on Knee Osteoarthritis Pain in Elderly

Subjects With Defective Endogenous Pain-Inhibitory Systems: Protocol for a

Randomized Controlled Trial. *JMIR Research Protocols*, 7(10), e11660.

<https://doi.org/10.2196/11660>

Tavares, D. R. B., Okazaki, J. E. F., Santana, M. V. de A., Pinto, A. C. P. N., Tutiya, K.

K., Gazoni, F. M., Pinto, C. B., Santos, F. C., Fregni, F., & Trevisani, V. F. M.

(2021). Motor cortex transcranial direct current stimulation effects on knee

osteoarthritis pain in elderly subjects with dysfunctional descending pain inhibitory

system: A randomized controlled trial. *Brain Stimulation*, 14(3), 477–487.

<https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.02.018>

Terrasa, J. L., Montoya, P., Sitges, C., van der Meulen, M., Anton, F., & González-

Roldán, A. M. (2021). Anterior Cingulate Cortex Activity During Rest Is Related to

Alterations in Pain Perception in Aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13.

<https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.695200>

- To, W. T., James, E., Ost, J., Hart, J., de Ridder, D., & Vanneste, S. (2017). Differential effects of bifrontal and occipital nerve stimulation on pain and fatigue using transcranial direct current stimulation in fibromyalgia patients. *Journal of Neural Transmission*, *124*(7). <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1714-y>
- Tracey, I. (2005). Nociceptive processing in the human brain. *Current Opinion in Neurobiology*, *15*(4), 478–487. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.06.010>
- Treede, R.-D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N. B., First, M. B., Giamberardino, M. A., Kaasa, S., Korwisi, B., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., ... Wang, S.-J. (2019). Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*, *160*(1), 19–27. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384>
- Trouvin, A.-P., & Perrot, S. (2019). New concepts of pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, *33*(3), 101415. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.04.007>
- Vaseghi, B., Zoghi, M., & Jaberzadeh, S. (2015). How Does Anodal Transcranial Direct Current Stimulation of the Pain Neuromatrix Affect Brain Excitability and Pain Perception? A Randomised, Double-Blind, Sham-Control Study. *PLOS ONE*, *10*(3), e0118340. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118340>
- Volkow, N. D., & McLellan, A. T. (2016). Opioid Abuse in Chronic Pain — Misconceptions and Mitigation Strategies. *New England Journal of Medicine*, *374*(13). <https://doi.org/10.1056/nejmra1507771>
- Yang, S., & Chang, M. C. (2019). Chronic pain: Structural and functional changes in brain structures and associated negative affective states. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 20, Issue 13). <https://doi.org/10.3390/ijms20133130>

Zhou, Q., Yu, C., Yu, H., Zhang, Y., Liu, Z., Hu, Z., Yuan, T.-F., & Zhou, D. (2020). The effects of repeated transcranial direct current stimulation on sleep quality and depression symptoms in patients with major depression and insomnia. *Sleep Medicine*, 70, 17–26. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.02.003>